

⑫ 公開特許公報(A) 平2-292229

⑤ Int. Cl.⁵A 61 K 47/32
9/16
47/38

識別記号

C 7624-4C
U 7624-4C
C 7624-4C

庁内整理番号

④ 公開 平成2年(1990)12月3日

審査請求 未請求 請求項の数 12 (全7頁)

⑭ 発明の名称 持続性製剤用組成物およびその製造法

⑰ 特 願 平1-113688

⑱ 出 願 平1(1989)5月8日

⑲ 発 明 者 渡 辺 啓 子 富山県富山市栗島町3-14-51-7
 ⑲ 発 明 者 高 岡 和 子 富山県高岡市大坪町3-9-44
 ⑲ 発 明 者 谷 本 真 理 子 富山県上新川郡大山町三宝荒屋691-13
 ⑲ 発 明 者 高 倉 勇 富山県富山市任海753
 ⑲ 出 願 人 富山化学工業株式会社 東京都新宿区西新宿3丁目2番5号

明 細 書

1. 発明の名称

持続性製剤用組成物およびその製造法

2. 特許請求の範囲

- (1) 結晶性の難溶性塩基性薬物またはその塩、
結晶性の難溶性塩基性薬物またはその塩に
対してそれぞれ重量比で0.3~16倍の高級脂
肪酸、0.3~16倍の腸溶性高分子および
0.002~2倍の界面活性剤からなる持続性製
剤用組成物。
- (2) 高級脂肪酸が炭素数12~18の脂肪酸である
特許請求の範囲第(1)項記載の持続性製剤用
組成物。
- (3) 腸溶性高分子がメタクリル酸-メタクリル
酸エステルコポリマー、メタクリル酸-ア
クリル酸エステルコポリマー、セルロース
サクシネート類、セルロースフタレート類
およびカルボキシメチルセルロース類から
選ばれる1種または2種以上の腸溶性高分
子である特許請求の範囲第(1)または(2)項
記載の持続性製剤用組成物。

- (4) 界面活性剤が非イオン性界面活性剤である
特許請求の範囲第(1)~(3)項 いずれかの項
記載の持続性製剤用組成物。
- (5) 結晶性の難溶性塩基性薬物またはその塩が
結晶性のニカルジピンまたはその塩である
特許請求の範囲第(1)~(4)項 いずれかの項
記載の持続性製剤用組成物。
- (6) 持続性製剤用組成物の剤形が顆粒剤、細粒
剤またはカプセル剤である特許請求の範囲
第(1)~(5)項 いずれかの項記載の持続性製
剤用組成物。
- (7) 結晶性の難溶性塩基性薬物またはその塩、
結晶性の難溶性塩基性薬物またはその塩に
対してそれぞれ重量比で0.3~16倍の高級脂
肪酸、0.3~16倍の腸溶性高分子および
0.002~2倍の界面活性剤を練合した後、粉
砕、ついで、整粒することを特徴とする持
続性製剤用組成物の製法。
- (8) 高級脂肪酸が炭素数12~18の脂肪酸である
特許請求の範囲第(7)項記載の持続性製剤用

組成物の製法。

- (9) 腸溶性高分子がメタクリル酸-メタクリル酸エステルコポリマー、メタクリル酸-アクリル酸エステルコポリマー、セルロースサクシネート類、セルロースフタレート類およびカルボキシメチルセルロース類から選ばれる1種または2種以上の腸溶性高分子である特許請求の範囲第(7)または(8)項記載の持続性製剤用組成物の製法。
- (10) 界面活性剤が非イオン性界面活性剤である特許請求の範囲第(7)~(9)項いずれかの項記載の持続性製剤用組成物の製法。
- (11) 結晶性の難溶性塩基性薬物またはその塩が結晶性のニカルジピンまたはその塩である特許請求の範囲第(7)~(10)項いずれかの項記載の持続性製剤用組成物の製法。
- (12) 持続性製剤用組成物の剤形が顆粒剤、細粒剤またはカプセル剤である特許請求の範囲第(7)~(11)項いずれかの項記載の持続性製剤用組成物の製法。

58-116414号および同63-174929号には、ニカルジピンの有機溶媒溶液にある種の高分子物質を添加した後、担体の存在下に噴霧乾燥、吸着またはコーティングを行うことを特徴とする無定形ニカルジピンを含む持続性製剤が記載されている。これらはいずれもニカルジピンを無定形化して用いる点に特徴がある。

このように難溶性塩基性薬物の1つであるニカルジピンでは、無定形ニカルジピンを持続性製剤に用いることが知られている。

〔発明が解決しようとする課題〕

しかし、一般に無定形化された薬剤を含有する製剤には総じて、長期的な物性の安定性、製造の繁雑さおよび経済性に問題がある。具体的には、無定形ニカルジピンの製造はきわめて煩雑で、かつ、薬物の結晶化による溶出性の変化や薬物の安定性などの問題がある。たとえば、ボールミル粉砕によって無定形化を行う場合、ボールと結晶との衝突が無定形化の律速段階であるから、かなりの長時間を要する上、残存結晶が種晶となって結

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、腸における溶解度が低いため持続性製剤化が困難であった難溶性塩基性薬物またはその塩の持続性製剤用組成物およびその簡便な製法に関する。

而して、本発明の目的は、結晶性の難溶性塩基性薬物またはその塩、高級脂肪酸、腸溶性高分子および界面活性剤からなる持続性製剤用組成物並びにその簡便な製法を提供することにある。

〔従来技術〕

腸における溶解度が極めて低い難溶性塩基性薬物またはその塩は、そのままでは、持続性製剤に使用するには適していない。そこで、こうした問題を解決するためにいくつかの文献が知られている。たとえば、特公昭59-48810号には、難溶性塩基性薬物の1つであるニカルジピンを、ボールミル粉砕または振動ボールミル粉砕することにより無定形化し、腸管吸収を改善した持続性組成物が記載されている。さらに、特開昭56-49314号、同

58-116414号および同63-174929号には、ニカルジピンの有機溶媒溶液にある種の高分子物質を添加した後、担体の存在下に噴霧乾燥、吸着またはコーティングを行うことを特徴とする無定形ニカルジピンを含む持続性製剤が記載されている。これらはいずれもニカルジピンを無定形化して用いる点に特徴がある。

このように難溶性塩基性薬物の1つであるニカルジピンでは、無定形ニカルジピンを持続性製剤に用いることが知られている。

〔発明が解決しようとする課題〕

しかし、一般に無定形化された薬剤を含有する製剤には総じて、長期的な物性の安定性、製造の繁雑さおよび経済性に問題がある。具体的には、無定形ニカルジピンの製造はきわめて煩雑で、かつ、薬物の結晶化による溶出性の変化や薬物の安定性などの問題がある。たとえば、ボールミル粉砕によって無定形化を行う場合、ボールと結晶との衝突が無定形化の律速段階であるから、かなりの長時間を要する上、残存結晶が種晶となって結

晶化が起こるおそれがある。また、溶媒除去法によって無定形化を行う場合、製品中の残留溶媒を減少させるため長時間を要する乾燥工程が必要なほか、除去される溶媒による環境汚染にも配慮する必要があるなど、繁雑で不経済である。また、長期間にわたって無定形状態の維持をはかるため、薬物と相溶性のある高分子を数倍添加するのが通常であり、その結果不必要に製剤のサイズが大きくなるなどの欠点もある。さらにこれらの無定形ニカルジピン製剤には、薬物の適切な放出制御性を持たせるために種々の添加物が加えられているが、その多くは医薬製剤分野で繁用される高分子であり、通常これらは水分を含んでいる。この水分が無定形化合物の化学的安定性や無定形状態の維持に大きな影響を及ぼすことは当業者には周知の事実である。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らはかかる従来技術の欠点を解決することを目的として鋭意検討した結果、結晶性の難溶性塩基性薬物またはその塩、結晶性の難溶性塩

基性薬物またはその塩に対してそれぞれ重量比で0.3~16倍の高級脂肪酸、0.3~16倍の腸溶性高分子および0.002~2倍の界面活性剤を練合した後、粉碎、ついで、整粒することにより、きわめて簡便に、安定で持続放出性に優れた難溶性塩基性薬物の持続性製剤用組成物が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

つぎに、本発明について詳述する。

本発明における結晶性の難溶性塩基性薬物とは、遊離塩またはその酸付加塩の人工腸液（日本薬局方第11改正、崩壊試験法に記載されている第2液）に対する溶解度が0.1~300 μ g/ml程度であり、かつ酸付加塩を形成する塩基性基を有する薬物を意味し、たとえば、結晶性のニカルジピン、ジピリダモール、ジルチアゼム、ジアゼパム、ケトチフェン、ジソピラミド、クロルフェニラミンおよびジフェンヒドラミンなどが挙げられる。酸付加塩を形成する酸としては、医薬として許容される酸であれば特に限定されないが、たとえば、硫酸、塩酸およびリン酸などの無機酸；メタンスルホン

酸およびp-トルエンスルホン酸などのスルホン酸；並びにクエン酸、フマル酸およびマレイン酸などの有機酸などが挙げられる。

また、構造上は両性物質であるが、酸性基の解離定数が小さく、事実上塩基のような物性を示し、その酸付加塩および両性物質の人工腸液（日本薬局方第11改正、崩壊試験法に記載されている第2液）に対する溶解度が0.1から300 μ g/ml程度である薬物、たとえば、トスフロキサシンのようなビリドンカルボン酸系薬物にも本発明を適用できる。

本発明で用いられる高級脂肪酸としては、炭素数12~22の高級脂肪酸であればすべて使用することができ、たとえば、直鎖飽和脂肪酸、直鎖不飽和脂肪酸、オキシ脂肪酸および分岐脂肪酸などが挙げられ、また、これらを必要に応じて1種または2種以上組み合わせて用いてもよい。具体的には、直鎖飽和脂肪酸としては、たとえば、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキン酸およびベヘン酸などが；直鎖不飽和脂肪酸としては、たとえば、ドデセン酸、ミリ

ストレイン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、エイコセン酸、鯨油酸およびエイコサトリエン酸などが；オキシ脂肪酸としては、たとえば、リシノール酸およびジオキシステアリン酸などが；並びに分岐脂肪酸としては、たとえば、メチルパルミチン酸などが挙げられる。これらの高級脂肪酸のうち、常温で固体の炭素数12~18の高級脂肪酸が好ましい。

本発明で用いられる腸溶性高分子としては、たとえば、メタクリル酸-メタクリル酸エステルコポリマー、メタクリル酸-アクリル酸エステルコポリマー、セルロースサクシネート類、セルロースフタレート類およびカルボキシメチルセルロース類などが挙げられ、また、これらを必要に応じて1種または2種以上組み合わせて用いてもよい。具体的には、メタクリル酸-メタクリル酸エステルコポリマーとしては、メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー（商品名：オイドラギットS-100）などが；メタクリル酸-アクリル酸エステルコポリマーとしては、たとえば、メタクリル

酸-アクリル酸メチルコポリマー（商品名：オイドラギットL-100）およびメタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー（商品名：オイドラギットL-100-55）（以上、ローム・アンド・ファーマ社製）などが；セルロースサクシネート類としては、たとえば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（商品名：AQOAT）などが；セルロースフタレート類としては、たとえば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（商品名：HP-55およびHP-50）（以上信越化学社製）などが；並びにカルボキシメチルセルロース類としては、たとえば、カルボキシメチルエチルセルロース〔商品名：CHEC（フロイント産業社製）〕などが挙げられる。

本発明で用いられる界面活性剤としては、アニオン性、非イオン性、カチオン性および両性の界面活性剤が挙げられ、また、これらを必要に応じて1種または2種以上を組み合わせて用いてもよい。具体的には、アニオン性界面活性剤としては、たとえば、ラウリル硫酸ナトリウム（商品名：

NIKKOL SLS) およびポリオキシエチレン(10)ラウ
 リルエーテルリン酸ナトリウム(商品名: NIKKOL
 DLP-10)(以上、日光ケミカルズ社製)など
 が; 非イオン性界面活性剤としては、たとえば、
 ポリオキシエチレン(40)モノステアレート(商品
 名: NIKKOL MYS-40)、ポリオキシエチレン(9)ラ
 ウリルエーテル(商品名: NIKKOL BL-9EX)、ポ
 リオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート
 (商品名: NIKKOL TO-10)(以上、日光ケミカル
 ズ社製)およびポリオキシエチレン(105)ポリオキ
 シプロピレン(5)グリコール[商品名: PEP101(フ
 ロイント産業社製)]などが; カチオン性界面活
 性剤としては、たとえば、塩化ステアリルトリメ
 チルアンモニウム[商品名: NIKKOL CA-2465(日
 光ケミカルズ社製)]などが; 並びに両性界面活
 性剤としては、たとえば、レシチンおよびラウリ
 ルジメチルアミノペタイン[商品名: NIKKOL
 AM-301(日光ケミカルズ社製)]などが挙げられ
 る。これらの界面活性剤のうち、非イオン性界面
 活性剤が好ましい。

剤、たとえば、軽質無水ケイ酸などを加えて固形
 化をはかることによって持続性製剤用組成物を得
 ることができる。

なお、結晶性の難溶性塩基性薬物またはその塩
 の粉碎は、大きな結晶粒子が混入するのを防ぐた
 めであり、特に微粉碎は必要なく、ハンマー型粉
 砕機で達成される通常の粒度が得られればよい。

また、冷却後の粉碎は、整粒の目的で通常使用
 される粉砕機、トーネードミルまたはフラッシュ
 ミルなどを使用することができる。

つぎに、配合量について説明する。

以下に記す配合比は、組成物全体に占める該配
 合物の重量比を表わす。

結晶性の難溶性塩基性薬物またはその塩の配合
 量は、その薬物の薬効発現量や溶解度に合わせて
 任意に選択でき、通常、全製剤に対して重量比で
 5~50%、好ましくは、10~30%である。

高級脂肪酸および腸溶性高分子の配合量は、結
 晶性の難溶性塩基性薬物またはその塩に対して、
 重量比でそれぞれ0.3~16倍、好ましくは、それぞ

つぎに、本発明の持続性製剤用組成物の製法に
 ついて説明する。

本発明の代表的な製法における実施態様は、粉
 砕した結晶性の難溶性塩基性薬物またはその塩、
 結晶性の難溶性塩基性薬物またはその塩に対して
 それぞれ重量比で0.3~16倍の高級脂肪酸、0.3~
 16倍の腸溶性高分子および0.002~2倍の界面活性
 剤を練合した後、当該分野で知られる粉碎、つい
 で、整粒することによって持続性製剤用組成物を
 得るものである。この際、好ましい態様としては、
 常温で固体の炭素数12~18の高級脂肪酸を用い、
 結晶性の難溶性塩基性薬物またはその塩、該高級
 脂肪酸、腸溶性高分子および界面活性剤を、該高
 級脂肪酸の融点付近の温度に加熱し、そのものの
 熔融下に練合した後、冷却して固化させ、ついで
 これを粉碎、整粒して製造する態様が挙げられる。

また、組成物全体をあらかじめ所望粒度に造粒
 した後、転動状態下に加熱して高級脂肪酸を軟化、
 熔融させ、持続性製剤を得ることもできる。

高級脂肪酸が常温で液体の場合は吸油性の賦形

れ1~5倍であり、より好ましくは、高級脂肪酸1~
 4倍、腸溶性高分子1.3~5倍である。高級脂肪酸を
 腸溶性高分子より多く使用すると、日本薬局方第
 11改正、崩壊試験法に記載されている第2液にお
 ける溶出性の悪化や整粒後の粒子同士の固着が見
 られる場合があるので、一般には高級脂肪酸を腸
 溶性高分子より少な目に用いたほうがよい。また、
 薬物が水分に不安定な場合はあらかじめ腸溶性高
 分子を乾燥して使用することもできる。

なお、酸付加塩の薬物にアニオン性界面活性剤
 を組み合わせると界面活性作用が低下するなど、
 配合上問題となることがあるので、薬物との組み
 合せを適宜選択して使用する。

界面活性剤の配合量は、結晶性の難溶性塩基性
 薬物またはその塩に対して重量比で0.002~2倍、
 好ましくは、0.016~0.5倍である。

このようにして得られる組成物は、そのまま、
 あるいは必要に応じて、持続放出性に影響をおよ
 ぼさない範囲で、通常、持続性製剤用組成成分に
 用いられる乳糖などの賦形剤、クエン酸トリエチ

ルなどの可塑剤、ステアリン酸マグネシウムなどの静電気防止剤並びにクエン酸およびフマル酸などの増味剤などを1種または2種以上常法によって添加することもできる。

加熱温度は、高級脂肪酸が軟化あるいは熔融して練合状態が実現できれば特に制限はされないが、通常、40～90℃が好適である。

練合装置としては、ニーダーまたはヘンシェルミキサーなどの通常の機械が使用できる。

このようにして得られる持続性製剤用組成物は、通常知られているどのような剤形にも常法によって調製できるが、好ましい剤形としては、顆粒剤、細粒剤またはそれらをハードゼラチンカプセルなどに充填して得るカプセル剤などが挙げられる。

つぎに、本発明の持続性製剤用組成物からの難溶性塩基性薬物の溶出、本発明持続性製剤用組成物の安定性および血中濃度に関する試験について述べる。

(1) 溶出試験

日本薬局方溶出試験法に記載されているパド

(3) ビーグル犬経口投与実験

ビーグル犬(雄、体重9～10Kg)を1群3匹用い、被検持続性製剤用組成物を充填したカプセル剤を、一夜絶食後、経口投与した。投与1, 2, 4, 6および8時間後に、それぞれ、前肢静脈より採血し、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法で、塩酸ニカルジピンの含量を定量し、ニカルジピンの血清中濃度を求めた。

その結果を、図-4に示す。

なお、実施例1の持続性製剤用組成物は、塩酸ニカルジピンとして200mg/匹を、実施例2, 5および7は、塩酸ニカルジピンとして100mg/匹を投与した。

これらの結果から、本発明組成物は人工腸液における溶出性が優れており、またきわめて安定であり、さらにまた長時間に渡り安定した薬物の血中濃度を維持し、持続性製剤用組成物として優れていることが明らかである。

【実施例】

つぎに本発明を実施例によりさらに詳細に説明

る法(100rpm)で、実施例1～13で得られた持続性製剤用組成物の溶出試験を行った。具体的には、塩酸ニカルジピン10mgを含む持続性製剤用組成物を、日本薬局方崩壊試験法に記載されている第2液800mlに、37±0.5℃に保ちながら添加し、添加10分後、30分後、1時間後、2時間後および3時間後に、それぞれサンプリングを行った。サンプリング液をメンブランフィルター(0.3μm)で濾過し、濾液1mlを分取した後、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法で塩酸ニカルジピンの含量を定量し、溶出率を求めた。その結果を、図1～3に示す。

(2) 安定性試験

実施例1の持続性製剤用組成物を表-1に示す条件下で安定性試験を行った。

表-1
1カ月の試験結果(ニカルジピンの残存率)

試験条件	40℃, 相対湿度75%	60℃
実施例1の持続性 製剤用組成物	98.6%	99.0%

するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、実施例において、商品名が使用されているが、それらの一般名は、つぎのとおりである。

腸溶性高分子:

HP-55: ヒドロキシプロピルメチルセルロースフクレート(信越化学社製)

AQOAT: ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(信越化学社製)

CMEC: カルボキシメチルエチルセルロース(フロイント産業社製)

オイドラギット L-100: メタクリル酸-アクリル酸メチルコポリマー(ローム・アンド・ファーマ社製)

界面活性剤:

NIKKOL MYS-40: ポリオキシエチレン(40)モノステアレート(日光ケミカルズ社製)

NIKKOL TO-10: ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(日光ケミカル

ズ社製)

NIKKOL BL-9EX: ポリオキシエチレン(9)ラウリル
エーテル(日光ケミカルズ社製)

実施例 1.

83メッシュのふるいで篩過した塩酸ニカルジピン 4g、ステアリン酸 7g、NIKKOL MYS-40 0.5gおよびHP-55 8.5gを均一になるよう混合させる。ついで、この混合物を約80°Cまで加熱し、ステアリン酸の熔融下に練合する。冷却、固化させた後、解砕して、30メッシュのふるいで篩過し、83メッシュのふるい上に留まる粒度の持続性製剤用組成物を得る。

実施例 2.

腸溶性高分子として実施例 1 のHP-55 8.5gのかわりに、オイトラギット L-100 8.5gを用いて実施例 1 と同様に操作し、持続性製剤用組成物を得る。

実施例 3.

高級脂肪酸として実施例 2 のステアリン酸 7gのかわりにラウリン酸 7gを用いて、約50°Cまで加熱し、実施例 2 と同様に操作し、持続性製剤用組成

0.5gのかわりにNIKKOL BL-9EX 0.5gを用いて、実施例 5 と同様に操作し、持続性製剤用組成物を得る。

実施例 9 ~ 13.

高級脂肪酸として、実施例 2 のステアリン酸 7gのかわりに、表-5 の高級脂肪酸を加えた後、さらに、表-5 の腸溶性高分子および界面活性剤を加え、実施例 2 と同様に操作して、表-5 に示す実施例 9 ~ 13 の持続性製剤用組成物を、それぞれ得る。

表-5

実施例No	難溶性塩基性薬物	高級脂肪酸	腸溶性高分子	界面活性剤
実施例9	塩酸ニカルジピン 4g	ステアリン酸 6g	オイドラギット L-100 9.5g	NIKKOL MYS-40 0.5g
実施例10	塩酸ニカルジピン 4g	ステアリン酸 5g	オイドラギット L-100 10.5g	NIKKOL MYS-40 0.5g
実施例11	塩酸ニカルジピン 4g	ステアリン酸 8g	オイドラギット L-100 8.5g	NIKKOL MYS-40 0.5g
実施例12	塩酸ニカルジピン 4g	ステアリン酸 14g	オイドラギット L-100 17g	NIKKOL MYS-40 1.0g
実施例13	塩酸ニカルジピン 4g	ステアリン酸 14g	AQOAT 17g	NIKKOL MYS-40 1.0g

物を得る。

実施例 4.

高級脂肪酸として実施例 1 のステアリン酸 7gのかわりにパルミチン酸 7gを用いて、約70°Cまで加熱し、実施例 1 と同様に操作し、持続性製剤用組成物を得る。

実施例 5.

腸溶性高分子として実施例 1 のHP-55 8.5gのかわりにAQOAT 8.5gを用いて、実施例 1 と同様に操作し、持続性製剤用組成物を得る。

実施例 6.

腸溶性高分子として実施例 1 のHP-55 8.5gのかわりにCMC 8.5gを用いて、実施例 1 と同様に操作し、持続性製剤用組成物を得る。

実施例 7.

界面活性剤として実施例 5 のNIKKOL MYS-40 0.5gのかわりにNIKKOL TO-10 0.5gを用いて、実施例 5 と同様に操作し、持続性製剤用組成物を得る。

実施例 8.

界面活性剤として実施例 5 のNIKKOL MYS-40

〔発明の効果〕

本発明の持続性製剤用組成物は組成の多くを水に難溶性の高級脂肪酸が占めるため、製造に際して水や有機溶媒を必要としないので薬物の安定性に問題がない。また、コーティングなどの複雑な操作を必要としないので、再現性が高く、均質な結果が簡便に得られる。さらに、本発明製法によれば、難溶性塩基性薬物を無定形に変化させる必要がないため、ボールミル粉砕または溶媒除去法

のような無定形への操作に伴う欠点がない。
4. 図面の簡単な説明
〔図の説明〕

図1~3は実施例1~13で得られた塩酸ニカルジピンの持続性製剤用組成物の溶出試験の結果を示す。

図4は実施例1、2、5および7で得られた塩酸ニカルジピンの持続性製剤用組成物をビーグル犬に投与した場合のニカルジピンの血清中濃度推移を示す。

(以下余白)

図1 塩酸ニカルジピンの持続性製剤用組成物の
溶出試験結果

●:実施例1の組成物 ▲:実施例3の組成物
○:実施例2の組成物 ×:実施例4の組成物

溶出率(%)

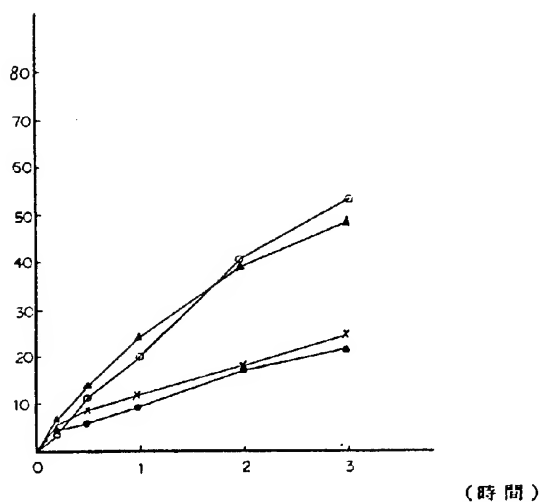


図2 塩酸ニカルジピンの持続性製剤用組成物の
溶出試験結果

▼:実施例5の組成物 ▲:実施例7の組成物
□:実施例6の組成物 ■:実施例8の組成物

溶出率(%)

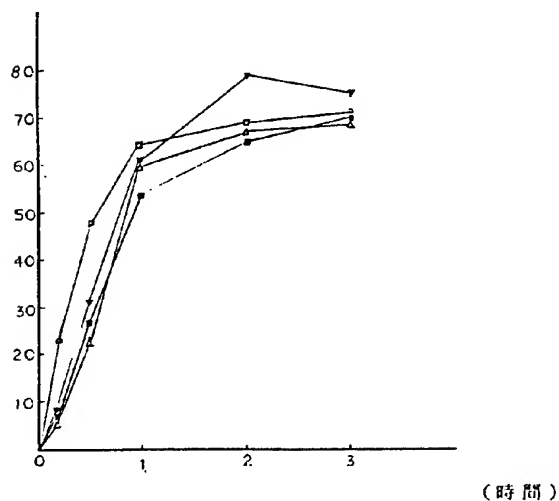


図3 塩酸ニカルジピンの持続性製剤の
溶出試験結果

▽:実施例9の組成物 =:実施例12の組成物
+:実施例10の組成物 ☆:実施例13の組成物
∞:実施例11の組成物

溶出率(%)

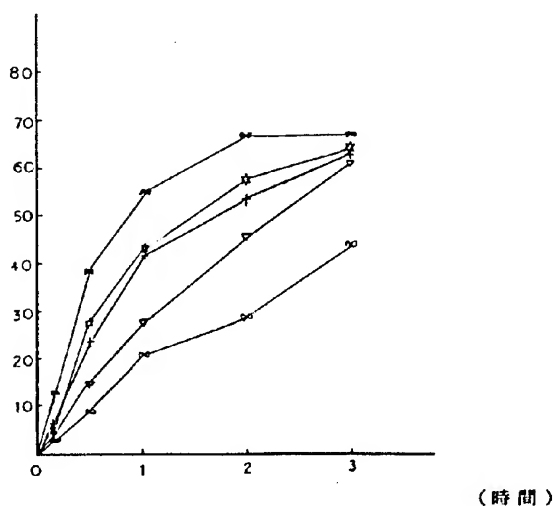


図4 ビーグル犬でのニカルジピンの血中濃度推移

●:実施例1の組成物(塩酸ニカルジピンとして
200mg/匹を投与)
○:実施例2の組成物(塩酸ニカルジピンとして
100mg/匹を投与)
▼:実施例5の組成物(塩酸ニカルジピンとして
100mg/匹を投与)
▲:実施例7の組成物(塩酸ニカルジピンとして
100mg/匹を投与)

血中濃度

